Über die Inhaltsstoffe der Rhizoma Imperatoriae.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

hohen philosophischen Fakultät

der

Friedrich-Alexanders-Universität zu Erlangen

vorgelegt von

Dankert Krohn
aus Porto.

ACAD. LUND. BAT. BIBL.

Tag der mündlichen Prüfung: 23. November 1909.

Erlangen.
K. B. Hof- und Univ.-Buchdruckerei von Junge & Sohn.
1909.

112

Gedruckt mit Genehmigung der hohen philosophischen Fakultät der Universität Erlangen.

Referent: Herr Professor Dr. Paal.

Dekan: Herr Professor Dr. Luchs.

Meinen lieben Eltern

gewidmet.

Einleitung.

Vorliegende Arbeit bezweckt die Feststellung und chemische Untersuchung der im Imperatoriarhizom enthaltenen kristallisierten Stoffe. Die Bestandteile der Rhizoma Imperatoriae können aber nicht für sich behandelt werden; denn sie stehen, wie von verschiedenen Autoren angenommen und später näher auseinandergesetzt wird, in Beziehung zu den Inhaltsstoffen der Rhizoma Peucedani. Diese Annahme erscheint bisher wenig gesichert, gewinnt aber an Wahrscheinlichkeit durch die Tatsache, daß die Stammpflanzen der beiden Drogen, Imperatoria Ostruthium L. und Peucedanum officinale L., derselben Gattung angehören, nämlich den Peucedaneae[1]), einer Untergruppe der Umbelliferen.

Aus diesem Grunde erschien es notwendig, neben den Inhaltsstoffen der Rhizoma Imperatoriae auch zum Vergleich diejenigen der Rhizoma Peucedani heranzuziehen. Die Resultate dieser Untersuchung, d. h. die Beschreibung und Gegenüberstellung der in den beiden Drogen gefundenen Bestandteile finden sich in dem ersten, dem Pharmakognostischen Teil dieser

---

[1]) Manche Autoren trennen die Gattungen Peucedanum und Imperatoria. Aber in jedem Falle liegt hier eine sehr nahe Verwandtschaft vor.

Arbeit. — Hierauf erfolgt in dem zweiten, dem Chemischen Teil der Bericht über die stofflichen Eigenschaften der im Imperatoriarhizom gefundenen kristallisierten Substanzen.

Zunächst sei die über diesen Gegenstand erschienene Literatur, so weit es der Zusammenhang erfordert, angegeben. Nach den bisherigen Untersuchungen enthält die

Rhizoma Peucedani.

I. Peucedanin. Gefunden wurde der Stoff von Schlatter[1]). Nach mehreren diesbezüglichen Untersuchungen stellte E. Schmidt[2]) in einer gemeinschaftlich mit A. Jassoy und P. Haensel veröffentlichten Arbeit fest: Das Peucedanin bildet im reinsten Zustand farblose Prismen vom Schmelzpunkt 109°. Die Zusammensetzung entspricht der Formel $C_{15}H_{14}O_4 = C_{14}H_{11}O_3 \cdot OCH_3$. — Durch Einwirkung von HCl zerfällt der Stoff in Methylalkohol und Oreoselon $= C_{14}H_{11}O_3 \cdot OH$. Peucedanin ist daher als der Methyläther des Oreoselons aufzufassen.

II. Oxypeucedanin. Dieser Begleitstoff wurde zuerst von Erdmann[3]) aufgefunden und zwar „wahrscheinlich in alten Rhizomen". Später fand Bothe[4]) denselben Körper, charakteristisch durch seine Schwerlöslichkeit in heißem Äther. Bothe stellte den Schmelzpunkt 140° fest, bestätigt das bevorzugte Vorkommen in alten Wurzelstöcken und zieht aus dieser Tatsache

---

[1]) Liebigs Annalen **5**, 201 [1833].

[2]) Archiv der Pharmazie **236**, 662 [1898].

[3]) Journal für prakt. Chemie **16**, 42.

[4]) Journal für prakt. Chemie **46**, 371.

und dem größeren Sauerstoffgehalt des Körpers den Schluß, daß der Begleitstoff ein Oxydationsprodukt des Peucedanins sei. Aus diesem Grunde wird der neue Stoff Oxypeucedanin genannt.

Nachdem Hlasiwetz und Weidel[1]) die Einheitlichkeit des „Oxypeucedanins" überhaupt in Abrede gestellt, spricht sich E. Schmidt[2]) wieder für die Existenz dieses Stoffes aus, da er aus einem von der Firma Merck bezogenen Roh-Peucedanin einen Stoff isolierte, den er nach seinen Eigenschaften als das von Erdmann entdeckte Oxypeucedanin ansehen mußte.

Demgegenüber wurden folgende Stoffe gefunden in der

Rhizoma Imperatoriae.

I. Ostruthin. Zuerst wurde von Osann, Jena in diesem Rhizom ein kristallisierter Stoff gefunden, als Imperatorin bezeichnet und zur Untersuchung an Wackenroder[3]) gegeben. Sodann untersuchte Wagner[4]) das Imperatorin, behauptete, daß der kristallisierte Körper mit Peucedanin identisch sei und schuf durch das von ihm eingeführte Synonym Peucedanin = Imperatorin eine sehr unliebsame Verwirrung. Denn bald stellte Gorup-Besanez[5]) fest, daß Peucedanin überhaupt nicht im Imperatoriarhizom enthalten sei, wohl aber ein kristallisierter Bestandteil, den er Ostruthin nannte, und der sich schon

[1]) Liebigs Annalen **174**, 70 [1874].

[2]) Archiv der Pharmazie **236**, 644 und 690 [1898].

[3]) Archiv der Pharmazie **37**, 341 [1831].

[4]) Journal für prakt. Chemie **62**, 275.

[5]) Berichte der D. Chem. Ges. **7**, 564 [1874]; Liebigs Annalen **183**, 321 [1876].

dadurch von Peucedanin unterschied, daß er mit HCl nicht ein Spaltungs-, sondern ein Additions-Produkt ergab. — Denselben Stoff, also das Ostruthin, fand A. Jassoy[1]). Die Analysen beider Autoren weichen etwas von einander ab. Aber die eingehend beschriebenen Eigenschaften des Körpers lassen keinen Zweifel darüber, daß beide Autoren denselben, wohl charakterisierten Stoff in Händen gehabt haben. Übereinstimmend also stellen Gorup-Besanez und Jassoy das Vorliegen von Ostruthin und die Abwesenheit von Peucedanin im Imperatoriarhizom fest.

II. Oxypeucedanin. Dieser Stoff war bereits als Bestandteil der (alten) Peucedanumrhizome genannt. In der Meisterwurz wurde er nur einmal und in minimaler Menge gefunden: Heut[2]) berichtet, daß Gorup-Besanez bei seiner oft wiederholten Darstellung des Ostruthins (er hat im ganzen 200 kg Rhizom behandelt) einmal als Nebenprodukt in ganz geringer Menge weiße, körnige Körper erhielt, die er ihm (Heut) zur Untersuchung übergab. Dieses Nebenprodukt schmolz bei 140°, war ungemein schwer löslich in Äther, kurz, es zeigte sich durchaus ähnlich dem von Erdmann im Peucedanumrhizom gefundenen, später von E. Schmidt im Roh-Peucedanin festgestellten Oxypeucedanin. — Genauere Feststellungen über die Eigenschaften des Körpers und die Frage, ob er wirklich dem Imperatoriarhizom entstammte und nicht etwa einer Verunreinigung dieser Droge durch Peucedanumrhizom, war bei der erhaltenen geringen Menge des Stoffes nicht möglich.

---

[1]) Archiv der Pharmazie **228**, 544 [1890].

[2]) Liebigs Annalen **176**, 70 [1875].

III. Osthin. In den Berichten von E. Merck[1]), Darmstadt, wird als weiterer Bestandteil des Imperatoriarhizoms das „Osthin" angeführt, das nach den vorhandenen Angaben zwischen 199 und 200° schmilzt und ein Monoacetyl- und Diacetyl-Produkt ergeben soll. Im Gegensatz zu Merck konnte ich trotz eingehender diesbezüglicher Untersuchung einen Stoff mit den bezeichneten Eigenschaften nicht finden und mußte deshalb bei den folgenden Ausführungen das „Osthin" unberücksichtigt lassen.

Nach diesen Angaben enthält die

Rhizoma Peucedani:

I. Peucedanin,

II. Oxypeucedanin (in älteren Wurzeln vorzugsweise gefunden).

Die Rhizoma Imperatoria enthält:

I. Ostruthin,

II. Oxypeucedanin (nur einmal und in äußerst geringer Menge gefunden).

So weit die zeitlich mehr zurückliegende Literatur. In neuerer Zeit hat J. Herzog[2]) die Untersuchung der Rhizome von Imperatoria wieder aufgenommen und in dieser Droge durch ein abweichendes Extraktionsverfahren als weitaus überwiegenden Bestandteil (in einer Ausbeute von über 1 %) das Oxypeucedanin festgestellt, das bisher, wie gesagt, in dieser Droge nur einmal in geringer Menge gefunden war.

Diese durch einmaligen Versuch erfolgte Feststellung stand im Gegensatz zu den bisherigen Angaben, ließ die Frage nach den Inhaltsstoffen beider

[1]) E. Mercks Berichte über das Jahr 1895 S. 8.

[2]) Archiv der Pharmazie **246**, 414 [1908].

Drogen noch ungeklärt erscheinen und machte daher eine erneute, eingehende Untersuchung notwendig, die ich auf Veranlassung von Herrn Dr. Herzog im Pharmazeutischen Institut der Universität Berlin ausgeführt habe. — Durch diese Untersuchung sollte erwiesen werden, ob die beiden Rhizome tatsächlich gemeinsame Inhaltsstoffe besitzen. Zugleich ergab sich die Aufgabe, die näheren Eigenschaften des Oxypeucedanins, das nunmehr in reichlicher Menge erhältlich war, festzustellen.

I. Pharmakognostischer Teil.

Die Inhaltsstoffe der beiden Rhizome, über die hier berichtet wird, wurden lediglich durch eigene Behandlung der Drogen gewonnen. Diese Selbstdarstellung der Ausgangsprodukte war durch die großen Extraktionsapparate des hiesigen Pharmazeutischen Institutes ermöglicht und schien schon deshalb geboten, weil seitens der Fabrikanten nicht immer korrekt zwischen Rhizoma Peucedani und Rhizoma Imperatoriae unterschieden wird. So berichtet Popper[1]), er habe einmal ein angebliches Peucedanin mit durchaus abweichenden Eigenschaften von einer namhaften Firma bezogen und auf Anfrage erfahren, daß die gelieferte Substanz aus Imperatoriarhizom hergestellt sei.

Ferner erschien es in diesem besonderen Falle notwendig, daß vor der Verarbeitung der Drogen ihre Identität und Reinheit festgestellt werde. Diese Untersuchung hat Herr Privatdozent Dr. W. Lenz, Vorsteher der Nahrungsmittelchemischen Abteilung des

[1]) Monatshefte für Chemie **19**, 268 [1898].

hiesigen Pharmazeutischen Institutes, freundlichst übernommen und wird darüber in einer besonderen Mitteilung berichten.

A. Bearbeitung der Rhizoma Imperatoriae.

Als bestes Extraktionsmittel für dieses Rhizom erwies sich, wie schon früher[1]) mitgeteilt, das Benzol. Es wurden deshalb 10 kg der Droge durch etwa 25 l siedenden Benzols erschöpft, darauf der Auszug auf ungefähr 800 g eingedampft und endlich 3 kg Petroleumäther hinzugefügt, worauf sich sofort am Boden des Gefäßes eine dickflüssige, bald von Kristallen durchsetzte Masse abschied. Nachdem die überstehende, gelbgrüne Flüssigkeit klar geworden, wurde sie abgehoben und zur weiteren Bearbeitung beiseite gesetzt. — Sodann versetzte ich die dickflüssige Masse mit etwa dem gleichen Volumen Äther, wodurch die reichliche Abscheidung des schon bekannten

Körper I: Oxypeucedanin

erfolgte. Nach zweitägigem Stehen wurde dieses Oxypeucedanin abgesaugt, zunächst aus heißem Aceton, dann aus Alkohol und schließlich aus siedendem Chloroform umkristallisiert. Es resultierte so der Körper I in einer Ausbeute von ca. 1,3 % mit dem Schmelzpunkt 142—142,5°.

Die Mutterlauge des Oxypeucedanins wurde aufbewahrt, worauf nach etwa 5 Tagen eine weitere Kristallisation einsetzte. Nach Verlauf von ca. 14 Tagen saugte ich die neuentstandene Masse ab, kristallisierte sie wiederholt aus siedendem Benzol um, und stellte

[1]) Archiv der Pharmazie **246**, 414 [1908].

fest, daß hier ein bisher unbekannter, von dem Oxypeucedanin durchaus abweichender Körper vorlag. Dieser

Körper II: Ostruthol

genannt, schmolz bei 134—134,5°, gab mit Oxypeucedanin gemischt eine starke Schmelzpunktsdepression und zeigte schon dadurch selbständige Eigenschaften, daß er im Gegensatz zu den anderen Inhaltsstoffen der Rhizoma Imperatoriae nicht HCl anlagert. Die Ausbeute an Ostruthol beträgt ca. 0,3 %.

Nunmehr erfolgte die Untersuchung der Petroleumätherlösung, die — wie oben erwähnt — von der dickflüssigen, Körper I und II enthaltenden Masse abgegossen war. Ich fügte dieser Lösung nach dem von Gorup-Besanez[1]) und Jassoy[2]) für die Ostruthin-Darstellung angegebenen Verfahren so lange weitere Petroleumäthermengen hinzu, bis eine Trübung bezw. Fällung eines harzigen Niederschlages nicht mehr stattfand, goß sodann die klare Flüssigkeit in flache Schalen ab und ließ sie an der Luft verdunsten. Nach einiger Zeit schied sich aus der entstandenen dickflüssigen Masse ein Kristallbrei ab, der gesondert, auf Tontellern abgesaugt und dann wiederholt aus Alkohol umkristallisiert wurde. — Die Erwartung, in diesem dritten Inhaltsstoff der Meisterwurz das Ostruthin von Gorup-Besanez und Jassoy isoliert zu haben, fand keine Bestätigung. Der Körper wies nicht die bei Ostruthin vorhandene prachtvolle Fluoreszenz auf, kristallisierte auch abweichend, nämlich in langen, schönen, dem Phtalsäureanhydrid

[1]) Liebigs Annalen **183**, 321 [1876].
[2]) Archiv der Pharmazie **228**, 546 [1890].

ähnlichen Nadeln vom Schmelzpunkt 83—84° und zeigte sich schon dadurch völlig verschieden von seinen Begleitstoffen, daß er als der einzige von ihnen bei der Bestimmung nach Zeisel eine Methoxylzahl ergab. Dieser

Körper III: Osthol

genannt, wurde in einer Ausbeute von etwa 0,1% gewonnen.

Die Mutterlaugen des letztgenannten Osthols wiesen eine starke Fluoreszenz auf, die auf das Vorhandensein des dadurch charakterisierten Ostruthins hinwiesen. Tatsächlich gelang es auch, durch oft wiederholte, fraktionierte Kristallisation das letzte noch in Lösung befindliche Osthol abzuscheiden, und darauf den

Körper IV: das Ostruthin

zu gewinnen. Freilich resultierte die Substanz auf diese Weise in äußerst geringer Ausbeute. In der ca. zwanzigfachen Menge aber, also in einer Ausbeute von etwa 0,5% gewann ich aus derselben Droge den Stoff, als das Rhizom nicht nach vorstehendem Verfahren, sondern nach der von Gorup-Besanez und Jassoy empfohlenen Methode behandelt wurde. — Es erscheint zunächst auffallend, daß die Extraktion mittels siedenden Benzols, die zur Auffindung von 3 neuen Körpern geführt hatte, gerade bei der Gewinnung des einzigen bisher sichergestellten Inhaltsstoffes versagte. Dieser Umstand scheint aber durch folgende Tatsachen erklärt: Gorup-Besanez schreibt ausdrücklich zur Ostruthin-Darstellung vor, daß die Droge mit Alkohol nur bei 50—60° digeriert werde, so zwar, daß der Weingeist nie ins Kochen ge-

rate. Geschieht das nämlich, so gehen größere Mengen von Harz in Lösung, die das Auskristallisieren von Ostruthin verhindern. — Wie sehr übrigens größere Harz- resp Ölmengen die Ausscheidung des genannten Stoffes erschweren, geht auch daraus hervor, daß ältere, nicht mehr ölreiche Rhizome in glatter Weise das Ostruthin ergeben, während aus frischen, noch kräftig riechenden Wurzeln nur unter sorgsamster Innehaltung der Vorschrift die Gewinnung von Kristallen erzielt werden kann[1]).

In den schmierigen Rückständen des so gewonnenen Ostruthins scheidet sich übrigens noch regelmäßig Osthol ab, während Oxypeucedanin und Ostruthol durch diese Extraktion mittels Alkohol bei 60° überhaupt nicht in Lösung gehen und daher bei diesem Herstellungsverfahren ganz ausgeschaltet werden.

Will man also Ostruthin gewinnen, so muß man die Methode von Gorup-Besanez anwenden und erhält dann zugleich als Nebenprodukt Osthol. Zur Herstellung der beiden anderen kristallisierten Inhaltsstoffe ist aber die geschilderte Extraktionsmethode mittels Benzol erforderlich.

Die soeben beschriebene Behandlung der Rhizoma Imperatoriae wurde zu wiederholten Malen vorgenommen. Im ganzen verarbeitete ich etwa 50 kg Droge in Mengen von je 5 oder 10 kg, wobei jedesmal ein anderes Material verwendet wurde; teils frisch gegrabene, teils ältere, mehr abgelagerte Ware. In jedem Falle erhielt ich dieselben Stoffe in etwa der gleichen Ausbeute. Die oben gegebenen Daten bedeuten also Durchschnittszahlen für die Inhaltsstoffe der Rhizoma Imperatoriae.

[1]) Vgl. diesbezüglich: Archiv der Pharmazie **228**, 545 [1890].

Die Untersuchung der Meisterwurz erbrachte demnach als überraschendes Ergebnis die Feststellung von 4 chemisch wohl charakterisierten Stoffen. Das Vorliegen dieser verschiedenen und zusammen in relativ großer Menge vorhandenen Substanzen erscheint insofern besonders bemerkenswert, als die Meisterwurz ehedem als wichtiges Universalmittel (daher der Name „Imperatoria") und als das „Remedium divinum Hoffmannii" gepriesen wurde. Es erscheint deshalb durchaus denkbar, daß hier medizinisch wirksame Stoffe vorliegen, die früher der Droge den jetzt in Vergessenheit geratenen Ruf verschafften. Ich beabsichtige aus diesem Grunde, größere Mengen der kristallisierten Bestandteile herzustellen und auf ihre arzneiliche Wirkung untersuchen zu lassen.

B. Bearbeitung der Rhizoma Peucedani.

Auch für diese Droge bewährt sich auf das beste die Extraktionsmethode mittels Benzol. Ich erschöpfte zunächst 1 kg junges, etwa zweijähriges Rhizom mit 5 kg siedenden Benzols und dampfte den Auszug auf etwa 200 g ein. Nach Zusatz von 1 l Petroleumäther bildete sich wieder am Boden des Gefäßes eine schmierige Masse, über der die trübe Petroleumätherlösung stand. Als letztere nach kurzer Zeit abgegossen wurde, schied sich in reichlicher Menge und in bereits recht reinem Zustande (in schönen Kristallen) der Hauptstoff des Rhizoms, der

Körper I: Peucedanin

ab. Weitere Mengen dieser Substanz erhielt ich durch Auskochen der schmierigen Masse mit neuen Mengen Petroleumäther und Abdampfen dieser Lösungen, so

daß im ganzen das Peucedanin in einer Ausbeute von etwa 2% resultierte. Identifiziert wurde der Stoff durch den Schmelzpunkt und seine Spaltbarkeit in Oreoselon und Methylalkohol.

Den schmierigen Rückstand, der an Petroleumäther weitere Mengen Peucedanin nicht mehr abgab, behandelte ich mit siedendem Äther und erhielt so den

Körper II: das Oxypeucedanin

Erdmanns mit dem richtigen Schmelzpunkt und in der Ausbeute von etwa 0,3%. — Dieses aus dem Peucedanumrhizom gewonnene Oxypeucedanin mischte ich mit dem aus der Meisterwurz erhaltenen und nahm eine Schmelzpunktsbestimmung vor, die keine Depression ergab. Sodann wurde aus beiden Produkten das später im Chemischen Teil geschilderte HCl-Additionsprodukt (F. P. = 155—157°) hergestellt, das Gemisch wiederum erhitzt, das unverändert bei 155 bis 157° schmolz. Damit war endgültig die Identität der beiden Produkte und die vom biologischen Standpunkt interessante Tatsache festgestellt, daß die beiden, derselben Gattung entstammenden Drogen (Rhizoma Imperatoriae und Rhizoma Peucedani) neben abweichenden Inhaltsstoffen auch als gemeinsamen Bestandteil das Oxypeucedanin enthalten, freilich in sehr ungleichen Verhältnissen.

Es erübrigte sich noch, eine Untersuchung von altem Peucedanumrhizom vorzunehmen. Denn die Feststellung schien von Wichtigkeit, ob tatsächlich — wie behauptet wird — in vieljähriger Wurzel ein größerer Gehalt an Oxypeucedanin nachzuweisen, und somit eventuell die allmähliche Bildung des Oxypeuce-

danins aus dem Peucedanin mittels Oxydation anzunehmen ist.

Durch besondere Liebenswürdigkeit erhielt ich aus dem hiesigen Botanischen Garten mehrere Exemplare von selten alten Rhizomen, die getrocknet und wieder genau nach dem soeben geschilderten Verfahren extrahiert wurden. Tatsächlich resultierten aus dieser Droge über 0,5 % Oxypeucedanin, also mehr als die anderthalbfache Menge derjenigen Ausbeute, die aus jungen Rhizomen gewonnen war. Trotzdem erscheint ein Übergang des Peucedanins in Oxypeucedanin aus folgenden Gründen nicht recht glaubwürdig:

I. In der vieljährigen Wurzel zeigte sich nicht nur ein Mehrgehalt von Oxypeucedanin, sondern auch ein solcher von Peucedanin (etwa 2,5 %). Die Vermehrung des Oxypeucedanins konnte daher kaum auf Kosten des Peucedanins stattgefunden haben. Es ist vielmehr dadurch nur konstatiert, daß in alten Wurzeln eben größere Mengen von beiden Stoffen vorhanden sind.

II. Bei Annahme des Oxydationsvorganges erscheint es befremdend, daß derselbe Stoff, der in altem Peucedanumrhizom erst allmählich aus Peucedanin entstehen soll, fertig gebildet vorkommt in der jungen (und alten) Meisterwurz, die überhaupt kein Peucedanin besitzt. Wäre die genetische Beziehung zwischen den beiden Stoffen wirklich vorhanden, so müßte wohl auch im jungen Imperatoriarhizom das primäre Produkt, das Peucedanin gefunden werden.

III. Vor allem hat die später geschilderte chemische Untersuchung keine Begründung für die Annahme solcher Beziehungen gegeben. Wohl besteht eine ge-

wisse allgemeine Übereinstimmung im chemischen Charakter. Das Oxypeucedanin ist eine schwache Säure, ebenso das Oreoselon, dessen Komplex dem Peucedanin zugrunde liegt. Doch darüber hinaus ist ein Zusammenhang bisher nicht konstatiert worden. — Auffallend ist es, daß die Formeln des Oreoselons und des Oxypeucedanins fast übereinstimmen: Das Oreoselon ist nach E. Schmidt als $C_{14}H_{12}O_4$ zu betrachten, das Oxypeucedanin gemäß vorliegender Untersuchung als $C_{13}H_{12}O_4$. Doch erscheint diese Übereinstimmung bei Betrachtungen der Derivate etc. nur als eine zufällige, einem inneren Zusammenhang nicht entsprechende. — In keinem Falle aber kann, wie angenommen wird, der eine Körper aus dem anderen durch einfachen Zutritt von O, resp. darauf folgende Abspaltung von H_2O entstanden sein. Denn das Peucedanin besitzt eine Methoxylgruppe, das Oxypeucedanin nicht. Eine etwaige Oxydation müßte daher mindestens auch den Verband der Kohlenstoffatome verändert haben.

Trotzdem also im älteren Peucedanumrhizom ein größerer Gehalt an Oxypeucedanin nachgewiesen, erscheint die Entstehung dieses Stoffes mittels Oxydation aus dem Peucedanin durch nichts bewiesen und unglaubwürdig.

Zur Nomenklatur der geschilderten Stoffe sei noch folgendes bemerkt: Durch die Arbeiten von Gorup-Besanez, Jassoy und auch durch meine Untersuchung ist erwiesen, daß Peucedanin, der Hauptstoff des Peucedanumrhizoms in der Rhizoma Imperatoriae nicht vorkommt, daß daher die Bezeichnung Wagner's „Peucedanin = Imperatorin“ durchaus falsch ist. Da diese Nomenklatur nur Irrungen über die Her-

kunft des Peucedanins und Verwechslungen zwischen den in beiden Rhizomen vorhandenen Substanzen herbeiführt, ist der Name „Imperatorin“ am besten vollständig auszumerzen. — Daß ferner die Bezeichnung des Oxypeucedanins als eines oxydierten Peucedanins vorläufig einer inneren Berechtigung entbehrt, ist vorher dargelegt. Da aber der Name in der Literatur bereits eingebürgert ist, wird er wohl am besten beibehalten.

Nach diesen Gesichtspunkten bezeichnet, enthalten die beiden Rhizome folgende Stoffe:

Die Rhizoma Imperatoriae.

I. Oxypeucedanin	F. P. 142—142,5°	Ausbeute	ca. 1,3%
II. Ostruthol	„ 134—134,5°	„	„ 0,3%
III. Osthol	„ 83—84°	„	„ 0,1%
IV. Ostruthin	„ 117—119°	„	„ 0,5%

Die Rhizoma Peucedani.

(Die Werte in Klammern bezeichnen den Gehalt in vieljährigen Rhizomen.)

I. Peucedanin	F. P. 109°	Ausbeute	ca. 2% (2,5%)
II. Oxypeucedanin	„ 142—142,5°	„	ca. 0,3% (0,5%).

II. Chemischer Teil.

I. Oxypeucedanin.

Die über das Oxypeucedanin vorhandenen Angaben sind, da der Stoff bisher nur in geringen Mengen erhältlich war, sehr dürftige: Hervorgehoben wird stets die Unlöslichkeit in kaltem, die äußerst geringe Löslichkeit in siedendem Äther. Der Schmelzpunkt wird bei 140° gefunden, bezw. 141°. — Durch die Elementaranalysen wurden festgestellt:

Von Jassoy	Von Haensel
C: 67,78%	67,88%
H: 4,84%	4,87%.

Daraus leiten die Autoren[1]) mit Vorbehalt die Formel $C_{30}H_{26}O_9$ ab.

Vorliegende Untersuchung bestätigte die schwere Löslichkeit des Oxypeucedanins in siedendem Äther. Leichter löst sich der Körper in siedendem Alkohol und Benzol, noch reichlicher in heißem Chloroform und Aceton. — Nach mehrfacher Behandlung mit siedendem Chloroform zeigten die rein weißen Kristalle einen etwas höheren Schmelzpunkt, nämlich 142—142,5°. — Eine Methoxyl- bezw. Äthoxylbestimmung nach Zeisel ergab ein negatives Resultat. Ebenso drehte die Lösung des Stoffes nicht die Ebene des polarisierten Lichtes. — Bei der Elementaranalyse resultierten Zahlen, die gegenüber den oben mitgeteilten ein halbes Prozent weniger an Kohlenstoff zeigen:

I. 0,1469 g Substanz gaben 0,3621 g CO_2 u. 0,0656 g H_2O
II. 0,0957 g „ „ 0,2360 g „ „ 0,0428 g „
III. 0,1444 g „ „ 0,3569 g „ „ 0,0657 g „

[1]) Archiv der Pharmazie **236**, 692 [1898].

Gefunden:

I.	II.	III.
C: 67,22%	67,26%	67,41%
H: 4,99%	5,00%	5,09%

Dieses Resultat führte zu der Formel:

$C_{13}H_{12}O_4$.

Berechnet:

C: 67,21%
H: 5,21%.

Ermittelung des Molekulargewichtes des Oxypeucedanins.

Die Ermittelung fand im Beckmannschen Apparat durch die Bestimmung der Siedepunktserhöhung mit Eisessig als Lösungsmittel statt.

$K = 25{,}3$.

Versuch	Gewicht der Substanz	Gewicht des Lösungsmittels	Siedepunktserhöhung	Gefundenes Molekulargewicht
1	0,3859 g	12,816 g	0,327	232,96
2	0,7387 g	12,816 g	0,610	239,06
3	1,0659 g	12,816 g	0,875	240,48

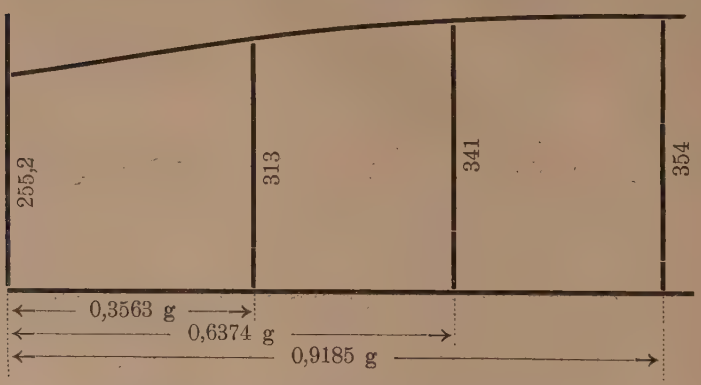
Berechnet für die Formel $C_{13}H_{12}O_4$: 232.
Gefunden im Durchschnitt der 3 Bestimmungen: 237,5.

Da, wie später auseinandergesetzt wird, gerade der Molekulargewichtsbestimmung bei der Feststellung der Oxypeucedaninformel besonderer Wert beigemessen werden muß, wurde noch eine Bestimmung mit Benzol als Lösungsmittel vorgenommen.

$K = 26{,}1$.

Versuch	Gewicht der Substanz	Gewicht des Lösungsmittels	Siedepunktserhöhung	Gefundenes Molekulargewicht
1	0,3563 g	13,54 g	0,219	313
2	0,6374 g	13,54 g	0,360	341
3	0,9185 g	13,54 g	0,501	354

Benzol wirkt bekanntlich auf hydroxylhaltige Substanzen und solche, die durch Desmotropie leicht in hydroxylhaltige übergehen (ein solcher Fall liegt hier offenbar vor), assoziierend. Es war deshalb von vornherein anzunehmen, daß bei dieser Bestimmung eine höhere, bei zunehmender Konzentration stetig steigende Molekulargewichtsangabe erfolgen würde. Wie erwartet, resultierten tatsächlich steigende Werte. Doch erhielt ich durch Vereinigung der Resultate in einer Kurve und Extrapolation der erhaltenen Werte auch hier ein genügend zustimmendes Resultat.



Berechnet für die Formel $C_{13}H_{12}O_4$: 232.
Gefunden durch Extrapolation: 255,2.

Behandlung des Oxypeucedanins mit Chlorwasserstoffsäure.

Die bisher bekannten Inhaltsstoffe der Meisterwurz, bezw. der Rhizoma Peucedani zeigen ein charakteristisches Verhalten gegenüber der Behandlung mit Salzsäure: Peucedanin wird dabei (und zwar bemerkenswert leicht) gespalten in Oreoselon und Methylalkohol, während Ostruthin bei gleicher Behandlung ein Additionsprodukt mit Chlorwasserstoffsäure bildet. Es wurde deshalb ein entsprechender Versuch auch mit Oxypeucedanin vorgenommen und dabei festgestellt, daß dieser Stoff, ganz wie sein Begleitkörper Ostruthin, die Salzsäure anlagert.

Das Oxypeucedanin nimmt mit solcher Leichtigkeit HCl auf, daß, wenn zu dem in Alkohol gelösten Stoff 25 %ige wässerige Salzsäure zugesetzt wird, bereits nach kurzer Zeit durch Zusatz von Wasser das schön kristallisierte, chlorhaltige Produkt gefällt werden kann. — In besserer Ausbeute und reinerem Zustande erhält man aber das Derivat auf folgende Weise: Das Oxypeucedanin wird in einer derart reichlichen Menge Alkohol gelöst, daß auch beim Abkühlen der Stoff nicht so leicht auskristallisieren kann. Sodann wird die alkoholische Lösung in Eiswasser gebracht, mit gasförmiger HCl gesättigt und hierauf allmählich mit viel Wasser versetzt. Der entstandene Kristallbrei, mehrfach aus verdünntem Alkohol umkristallisiert, gibt sodann schöne, weiße Kristalle vom Schmelzpunkt 155,5—157°, die leicht löslich sind in kaltem Alkohol, in Äther, in heißem Benzol und Toluol, schwer löslich in Petroleumäther. — Die Elementaranalysen entsprachen insofern nicht den Erwartungen, als sie einen

Fehlbetrag für Cl, ein entsprechendes Mehr für C ergaben:

I. 0,1219 g Substanz gaben 0,2686 g CO_2 u. 0,0511 g H_2O
II. 0,1283 g „ „ 0,2842 g „ „ 0,0553 g „
III. 0,1052 g „ „ 0,2328 g „ „ 0,0456 g „
IV. 0,2000 g „ „ 0,0805 g AgCl
V. 0,1954 g „ „ 0,0773 g „

Berechnet für $C_{13}H_{13}O_4Cl$:
C: 58,09%
H: 4,88%
Cl: 13,20%.

Gefunden:	I.	II.	III.	IV.	V.
C:	60,10%	60,41%	60,35%	—	—
H:	4,69%	4,82%	4,85%	—	—
Cl:	—	—	—	9,95%	9,78%

Dieses Resultat legte den Schluß nahe, daß die chlorhaltige Substanz entweder die Salzsäure nicht vollständig aufgenommen oder beim Trocknen (Erhitzen) wieder zum Teil abgegeben habe. Es wurde deshalb das erhaltene Produkt nochmals in alkoholischer Lösung mit HCl gesättigt und nach erfolgtem Ausfällen durch Wasser und Umkristallisieren nur durch Lagerung im Exsikkator getrocknet. Aber die Resultate der Elementaranalyse blieben dieselben.

Dieses Ergebnis läßt sich nach 2 Richtungen deuten: Zunächst sei bemerkt, daß die oben angegebenen Analysenzahlen des Oxypeucedanins auch vollständig für die weit größere Formel $C_{36}H_{32}O_{11}$ zutreffen:

Berechnet für $C_{36}H_{32}O_{11}$:	Im Durchschnitt gefunden bei Verbrennung des Oxypeucedanins:
C: 67,47%	C: 67,30%
H: 5,03%	H: 5,03%.

Ein Dichlorwasserstoffadditionsprodukt des Körpers $C_{36}H_{32}O_{11}$ würde ebenfalls den Analysenwerten des erhaltenen chlorhaltigen Körpers entsprechen:

Berechnet für $C_{36}H_{34}O_{11}Cl_2$:	Gefunden im Durchschnitt:
C: 60,57 %	C: 60,29 %
H: 4,80 %	H: 4,79 %
Cl: 9,94 %	Cl: 9,87 %.

Aber trotz der vollen Übereinstimmung dieser Daten mußte für das Oxypeucedanin die zuerst angegebene Formel $C_{13}H_{12}O_4$ angenommen werden. Denn das Molekulargewicht eines Körpers $C_{36}H_{32}O_{11}$ würde 640 betragen, während nur der Wert 237,5 gefunden wurde.

Ebenso stehen die später beschriebenen Derivate des Oxypeucedanins in Beziehung zu der kleineren Formel.

Als zweite Deutung für die unbefriedigende Analysenwerte bleibt deshalb nur die Erklärung übrig, daß das HCl-Additionsprodukt des Oxypeucedanins unbeständig ist. Diese Unbeständigkeit hätte schon deshalb nichts befremdendes, weil nach Jassoy[1]) auch das Ostruthin mit HCl eine sehr labile Verbindung bildet. Jassoy hat unter den größten Vorsichtsmaßregeln das Präparat bereitet, indem er in die sorgfältig gekühlte Ostruthinlösung ebenso gekühltes gasförmiges HCl leitete, das entstandene Produkt dann nacheinander mit Alkohol, Äther wusch und so trocknete. Wohl erhielt Jassoy auf diese Weise steigende Chlorzahlen, die aber auch bei dem zuletzt bereiteten Präparate um 1 % hinter dem berechneten Werte zu-

[1]) Archiv der Pharmazie **228**, 555 [1890].

rückstanden. — Ich konnte diese Vorsichtsmaßregeln nicht anwenden, weil einerseits das Oxypeucedanin viel schwerer in Alkohol löslich ist, sich die Lösung nicht so weit (ohne Auskristallisieren) abkühlen läßt, weil andererseits das HCl-Derivat leicht löslich in Alkohol ist, demnach durch Nachspülen von Alkohol, Äther nicht vom Wasser befreit werden kann. Daß aber auch das Halogenwasserstoffprodukt des Oxypeucedanins beim Trocknen in jedem Falle Salzsäure abspaltet, stellte ich fest, indem ich zu der feuchten Substanz im Exsikkator einen Streifen blaues Lakmuspapier legte, der am folgenden Tage gerötet war.

Das HCl-Additionsprodukt wird deshalb nur als Charakteristikum des Oxypeucedanins, nicht zur Stütze der behaupteten Formel angeführt.

Mit derselben Leichtigkeit, mit der die Salzsäure sich anlagert, wird sie auch wieder abgespalten. Löst man das HCl-Produkt in alkoholischem Ammoniak und erhitzt die Lösung innerhalb einer Druckflasche eine halbe Stunde in siedendem Wasser, so erhält man auf Zusatz von Wasser fast ohne Verlust das Oxypeucedanin wieder zurück.

Behandlung des Oxypeucedanins mit Bromwasserstoffsäure.

Wie mit Chlorwasserstoffsäure, so reagiert auch Oxypeucedanin leicht mit Bromwasserstoff. Bei der ersten Darstellung wurde die alkoholische Lösung mit 40 %iger Säure versetzt und bei einem weiteren Versuche gasförmige HBr bis zur Sättigung durch die Lösung geleitet. In jedem Falle resultierten gelblich bleibende Kristalle, die selbst durch öfteres Umkristallisieren nicht rein weiß zu erhalten waren. Der Schmelzpunkt

war unklar: Ein Sickern trat bereits bei 126°, das Schmelzen zwischen 133 und 136° ein. Die Elementaranalyse ergab wiederum ein Mehr für C, einen Fehlbetrag für Br.

I. 0,1015 g Substanz gaben 0,2042 g CO_2 u. 0,0384 g H_2O
II. 0,1814 g „ „ 0,0892 g AgBr.

Berechnet für $C_{13}H_{13}O_4Br$:	Gefunden I.	II.
C: 49,83%	54,87%	—
H: 4,18%	4,23%	—
Br: 25,54%	—	20,62%

Behandlung des Oxypeucedanins mit Jodwasserstoffsäure.

Nachdem die alkoholische, abgekühlte Lösung des Oxypeucedanins mit konzentrierter Jodwasserstoffsäure versetzt war, entstanden durch Fällung mit Wasser und Umkristallisieren der braun gefärbten Masse aus Essigäther rein weiße Kristalle, die sich aber schon beim Trocknen im Exsikkator wieder braun färbten. Diese Erscheinung spricht, wie für die Unbeständigkeit des HJ-Produktes, wohl auch für die leichte Zersetzbarkeit der Halogen-Derivate überhaupt.

Behandlung des Oxypeucedanins mit 10%iger Schwefelsäure.

Es fiel die Tatsache auf, daß Oxypeucedanin, mit nicht zu verdünnter Schwefelsäure gekocht, teilweise aufgelöst wurde, worauf nach dem Abfiltrieren des verharzten Rückstandes in der abgekühlten Lösung sich schöne weiße Kristalle von offenbar neuer Form abschieden. Nach vielen Versuchen, durch richtig gewählte Konzentration der Säure die Zersetzung mög-

lichst hintanzuhalten, kam ich zu folgendem Verfahren: In 700 ccm siedender 10%iger Schwefelsäure wurden 2 g zerriebenes Oxypeucedanin unter allmählichem Hinzugeben gelöst, indem der Kolben anhaltend geschüttelt und sorgfältig darauf geachtet wurde, daß die Substanz nicht, auf dem Boden liegend, überhitzt und verkohlt zurückblieb. Die Lösung filtrierte ich heiß, worauf sich bald eine kristallinische Masse ausschied, die nach dem Umkristallisieren aus siedendem Alkohol in einer Ausbeute von etwa 75% schneeweiße, feine, lange Nadeln ergab.

Die Elementaranalyse dieses Produktes lieferte die gleichen Werte wie das Oxypeucedanin selbst.

I. 0,1353 g Substanz gaben 0,3329 g CO_2 u. 0,0598 g H_2O
II. 0,1406 g „ „ 0,3465 g „ „ 0,0628 g „

Berechnet für $C_{13}H_{12}O_4$:	Gefunden I.	II.
C: 67,21%	67,10%	67,21%
H: 5,21%	4,94%	5,00%.

Auch der Schmelzpunkt von 144—145,5° unterschied sich nicht allzusehr von dem des Oxypeucedanins. Aber das Gemisch beider Körper zeigte eine bedeutende Depression, denn es sickerte schon bei 115° und schmolz zwischen 120 und 140°. — Ebenso zeigte das neue Produkt gänzlich abweichende Lösungsverhältnisse, so daß es z. B. in viel siedendem Wasser gelöst und daraus umkristallisiert werden konnte. — Schließlich und vor allem reagierte das Umwandlungsprodukt nicht mehr mit HCl, gab also nicht das charakteristische Halogen-Additionsderivat.

Somit war festgestellt, daß nicht zu verdünnte Schwefelsäure das Oxypeucedanin in

ein Isomerieprodukt umwandelt, eine Tatsache, die durch spätere Befunde ihre Ergänzung fand.

Hydratationsprodukt des Oxypeucedanins.

Die Halogen-Anlagerungsprodukte des Oxypeucedanins charakterisieren entweder den Stoff als eine Oxoniumbase oder sprechen für das Vorhandensein einer durch Halogen oder auch Wasser auflösbaren Bindung. Auf letztere Tatsache weist auch der Übergang des Oxypeucedanins in das Isomerieprodukt hin. Denn es ist bekannt, daß bei gewissen Terpenen heiße, nicht zu verdünnte Schwefelsäure dann häufig isomerisierend wirkt, wenn sie zunächst Wasser anlagert, darauf aber das H_2O unter Umlagerung wieder abspaltet. In diesem Sinne berichtet Wallach[1]) in seiner Arbeit: „Über Bindungsauflösung unter Wasseraddition bei Terpenverbindungen“: „Hochprozentige Säuren und Erwärmen wurde (zur Erzielung von Hydratationsprodukten) vermieden, da unter diesen Verhältnissen die Schwefelsäure bekanntlich auch Wasser abspaltend wirkt und daher einerseits die Reaktion rückläufig werden, andererseits sie das Eintreten von Isomerisationen erleichtern kann.“

Aus diesen Erwägungen heraus wurde der Versuch unternommen, das bei der Behandlung mit Schwefelsäure eventuell primär entstandene Produkt zu erhalten, d. h. Wasser an das Oxypeucedanin anzulagern: Wallach hat, um eine vollkommene Hydratation unter gleichzeitiger Vermeidung der Wiederabspaltung von Wasser zu bewirken, 3–5%ige

[1]) Liebigs Annalen 360, 83 [1908].

Schwefelsäure gewählt und die Reaktion bei gewöhnlicher Temperatur durchgeführt. Dieses Verfahren war hier nicht anwendbar, da das sehr widerstandsfähige Oxypeucedanin in der Kälte mit verdünnter SO_4H_2 nicht reagiert. Ich versuchte deshalb zunächst, nur durch Wasser bei höherer Temperatur die Hydratation zu bewirken. Zu diesem Zwecke erhitzte ich in einer Druckflasche 0,5 g der Substanz mit 100 g H_2O auf 150°. Das Oxypeucedanin löste sich auch unter Gelbfärbung auf; aus der erkalteten Lösung kristallisierte aber zunächst unverändertes Oxypeucedanin, dann erst ein neuer Körper in langen Nadeln heraus. Das sonst in siedendem Wasser unveränderliche Oxypeucedanin hatte sich also in der Lösung des neuen Stoffes aufgelöst. — Da das Gemisch der beiden Substanzen nicht gut getrennt werden konnte, erfolgte nunmehr der Versuch, die Hydratation durch 1%ige SO_4H_2 in der Hitze zu bewirken. Wiederum löste sich das Oxypeucedanin allmählich fast vollständig in der siedenden Flüssigkeit, worauf sich nach dem Filtrieren und Erkalten schöne, lange Nadeln ausschieden.

Die Analyse ergab folgende Werte:

I. 0,1460 g Substanz gaben 0,3772 g CO_2 u. 0,0739 g H_2O
II. 0,1293 g „ „ 0,2999 g „ „ 0,0569 g „

Berechnet für $C_{13}H_{12}O_4 + H_2O$	Gefunden I.	II.
C: 62,37%	63,15%	63,26%
H: 5,64%	5,08%	4,92%.

Diese Zahlen treffen nur annähernd auf ein Hydratationsprodukt des Körpers $C_{13}H_{12}O_4$ zu. Der Fehlbetrag bei H und O, das Mehr bei C sprechen dafür, daß ein kleiner Teil des hydratisierten Produktes

wieder unter Wasserabspaltung eine Umlagerung erfahren hatte.

Deshalb wählte ich schließlich zur Bildung des Hydratationsproduktes ein milder wirkendes Mittel, nämlich 1 %ige Oxalsäure, die ein Produkt lieferte, dessen Analysenwerte wenigstens innerhalb der Fehlergrenzen liegen. Das Verfahren war folgendes: 100 ccm 1 %ige Oxalsäurelösung wurden auf freier Flamme zum Sieden erhitzt und unter Umschütteln allmählich 3 g Oxypeucedanin hinzugegeben. Nachdem der Stoff sich unter Gelbfärbung vollständig aufgelöst, wurde die Flüssigkeit abfiltriert, worauf sich, am besten unter Reiben mit einem Glasstabe, alsbald gut ausgebildete, lange Nadeln ausschieden. Diese trocknete ich an der Luft auf einem Tonteller, kristallisierte sie zweimal aus siedendem Essigäther um und erhielt in einer Ausbeute von etwa 80 % schöne, wohlausgebildete Kristalle vom Schmelzpunkt 132—133°. Die Farbe blieb trotz wiederholten Umkristallisierens aus Benzol, Toluol eine gleichbleibend gelbliche und zeigte somit, daß sie wohl nicht von Verunreinigungen herrührt, sondern dem Stoff eigen ist. Das Produkt löst sich auch in heißem Wasser und läßt sich daraus umkristallisieren.

0,1552 g Substanz gaben 0,3570 g CO_2 und 0,0746 g H_2O.

Berechnet für $C_{13}H_{14}O_5$:	Gefunden
C: 62,37 %	62,73 %
H: 5,64 %	5,38 %

Zur Feststellung, ob das so gewonnene Hydratationsprodukt noch HCl anlagert, wurde es in heißem Alkohol gelöst und 38 %ige Chlorwasserstoffsäure hinzu-

gesetzt. Nach Zusatz von Wasser bildeten sich alsbald Kristalle, die sich nach dem Umkristallisieren durch Schmelzpunkt etc. identisch erwiesen mit dem früher erhaltenen Isomerieprodukt des Oxypeucedanins. Demnach hatte HCl das angelagerte Wasser wieder abgespalten und zugleich die Umlagerung bewirkt. Durch diesen Befund erscheint das Hydratationsprodukt tatsächlich als das Zwischenprodukt, das bei der im vorigen Abschnitt geschilderten Darstellung des Isomerieproduktes intermediär gebildet war.

Wie leicht übrigens die Hydratation des Oxypeucedanins vor sich geht, lehrte folgende Erfahrung: Im hiesigen Laboratorium findet von anderer Seite die Untersuchung des ätherischen Öles der Meisterwurz statt. Zu diesem Zwecke wird das Rhizom mit gespannten Wasserdämpfen behandelt. Nachdem die vom Öle befreite Droge wieder getrocknet war, behandelte ich sie genau nach dem oben bei Herstellung des Oxypeucedanins angegebenen Verfahren. Ich fand aber keine Spur mehr von dem sonst in der reichlichen Menge von 1,3% vorhandenen Stoff. Das — wie schon erwähnt — in heißem Wasser unveränderliche Oxypeucedanin hatte sich also bei der energischen Behandlung mit gespannten Wasserdämpfen entweder gänzlich hydratisiert und war so in Lösung gegangen oder hatte sich, zum Teil wenigstens in der Lösung des entstandenen Hydratationsproduktes aufgelöst.

Das Isomerieprodukt war bereits zweimal erhalten, zunächst durch Behandlung des Oxypeucedanins mit 10%iger SO_4H_2 in der Hitze, dann durch Wasserabspaltung aus dem Hydratationsprodukte mittels HCl. Ein drittes Mal resultierte dasselbe Produkt, als die Ab-

spaltung der Salzsäure im Chlorwasserstoff-Additionsprodukt durch naszierenden Wasserstoff erfolgte. Zu diesem Zwecke wurde das HCl-Produkt des Oxypeucedanins mit Eisessig und Zinkstaub 3 Stunden zum Sieden erhitzt, worauf im Filtrat durch Zusatz von Wasser das Isomerieprodukt abgeschieden und durch Schmelzpunkt etc. identifiziert werden konnte.

Aus diesem Übergang des Halogenderivates in das Isomere des Oxypeucedanins könnte der Schluß gezogen werden, daß, wie es z. B. beim Pinen angenommen wird, schon die Addition des Halogens an Oxypeucedanin unter Umlagerung erfolgt. Doch spricht gegen diese Annahme der Umstand, daß, wie berichtet, durch alkoholisches Ammoniak aus dem Halogenderivat unverändertes Oxypeucedanin zurückgewonnen wird. Deshalb müssen die Wasserabspaltung bei dem Hydratationsprodukt und die HCl-Abtrennung bei dem Halogenderivat als vollständig analog verlaufende Prozesse angesehen werden: In beiden Reaktionen erfolgt die Loslösung der angefügten Gruppen (HCl, bezw. HOH) unter Umlagerung, die offenbar auf den Einfluß von Säuren, nämlich der Salzsäure und der Essigsäure zurückzuführen ist.

Acetylderivat des Hydratationsproduktes.

Im Oxypeucedanin war eine Hydroxylgruppe auf keine Weise festzustellen; das Hydratationsprodukt dagegen mußte nach der Anlagerung von HOH eine solche Gruppe besitzen. Ich versuchte deshalb — mit Erfolg — die Bildung eines Acetylderivates:

Zu diesem Zwecke wurden 0,4 g Hydratationsprodukt, 4 g Essigsäureanhydrid und 0,4 g trockenes Natriumacetat 3 Stunden zum Sieden erhitzt. Nach-

dem die Flüssigkeit in Wasser gegossen, schied sich ein Kristallbrei aus, der, aus absolutem Alkohol umkristallisiert, kurze, gelbliche Prismen ergab, die zwischen 155,5 und 156,5° schmolzen. Die Ausbeute betrug 90%.

Die Elementaranalyse ergab folgende Werte:

0,1365 g Substanz gaben 0,3080 g CO_2 u. 0,0645 g H_2O.

Berechnet für $C_{15}H_{16}O_6$	Gefunden
C: 61,62%	61,54%
H: 5,52%	5,28%.

Das Acetylprodukt wurde durch alkoholisches Kali wieder verseift in das Hydratationsderivat (festgestellt durch den Schmelzpunkt) und in Essigsäure (nachgewiesen durch die Eisenchloridreaktion).

Phenylurethan des Hydratationsproduktes.

Zur weiteren Stütze für die dem Hydratationsprodukt zuerteilte Formel wurde auch ein Phenylurethan hergestellt. Zu diesem Zwecke gab ich 1,5 g des hydratisierten Oxypeucedanins mit etwas mehr als der molekularen Menge Phenylisocyanat zusammen, erhitzte die Mischung 3 Minuten auf vorgewärmtem Sandbade zum Sieden und hielt sie etwa 3 Minuten auf dieser Temperatur. Nach dem Erkalten bildete sich ein weißer Kristallbrei, der wiederholt mit kaltem, wasserfreiem Benzol ausgewaschen wurde. Den auf dem Tonteller abgetrockneten Rückstand kristallisierte ich aus Essigäther wiederholt um und erhielt so schöne, weiße Nadeln, die zwischen 170 und 170,5° schmolzen.

Die Analyse ergab folgende Werte:

I. 0,1503 g Substanz gaben 0,3598 g CO_2 u. 0,0676 g H_2O
II. 0,1426 g „ „ 0,3380 g „ „ 0,0633 g „
III. 0,1512 g „ „ 4,8 ccm N bei 12,5° u. 748 mm.

Berechnet für $C_{20}H_{19}O_6N$:	Gefunden: I.	II.	III.
C: 65,01%	65,29%	64,74%	—
H: 5,19%	5,03%	4,97%	—
N: 3,80%	—	—	3,71%

Zwecks Verseifung wurde das erhaltene Urethan im Einschlußrohr 3 Stunden mit alkoholischem Ammoniak auf 150° erhitzt, worauf die Lösung der Dampfdestillation unterworfen wurde. Das abgespaltene Anilin ging mit den Wasserdämpfen über und wurde durch Chlorkalklösung identifiziert, während in dem Kolben das Hydratationsprodukt zurückblieb, das nach zweimaligem Umkristallisieren aus Wasser die bekannten charakteristischen Eigenschaften zeigte.

Molekulargewichtsbestimmung des Hydratationsproduktes.

Wie schon eingangs erwähnt, mußte der Molekulargewichtsbestimmung des Oxypeucedanins bezw. seiner Derivate ein besonderer Wert beigemessen werden, weil die Elementaranalyse des Oxypeucedanins ein zweideutiges Bild ergab und in der Bestimmung der Molekulargröße ihre Ergänzung finden mußte. Ich hielt es deshalb für geboten, auch bei dem Hydratationsprodukt eine Ermittelung des Molekulargewichtes vorzunehmen, die wieder im Beckmannschen Apparat nach der Methode der Siedepunktsbestimmung mit Eisessig als Lösungsmittel stattfand:

K = 25,3.

Versuch	Gewicht der Substanz	Gewicht des Lösungsmittels	Siedepunktserhöhung	Gefundenes Molekulargewicht
1	0,2880 g	11,97 g	0,244°	249,5
2	0,5494 g	11,97 g	0,455°	255,2
3	0,8429 g	11,97 g	0,665°	267,9

Berechnet für die Formel $C_{13}H_{14}O_5$: 250,1.
Gefunden im Durchschnitt der 3 Bestimmungen: 257,5.

Ich hatte für diese Bestimmung nicht Benzol gewählt wegen der Gefahr der Assoziation. Die Essigsäure konnte hier umgekehrt durch Acetylieren der Substanz schädlich wirken. Zur Feststellung, ob diese unerwünschte Reaktion eingetreten, kristallisierte ich die nach der Bestimmung zurückgewonnene Substanz sorgfältig um und erhielt sie fast quantitativ und unverändert zurück. Eine Unregelmäßigkeit in dieser Beziehung war also ausgeschlossen.

Reduktionsprodukt des Oxypeucedanins.

Nachdem es gelungen war, Halogenwasserstoffsäure und H_2O an das Oxypeucedanin anzulagern, wurde versucht, die auflösbare Bindung durch naszierenden Wasserstoff abzusättigen. Zur Ausführung der Reduktion in neutraler Lösung wurde Aluminiumamalgam verwendet und zwar in Acetonlösung, da Oxypeucedanin aus Alkohol zu leicht auskristallisiert. Ich löste demnach 3 g des Oxypeucedanins in etwa 50 g Aceton und setzte 2 g Aluminiumamalgam hinzu. Sobald die Wasserstoffentwickelung beendet war, fügte ich weitere 2 g Amalgam mit wenigen Tropfen Wasser

hinzu und wiederholte nach Beendigung der Gasentwickelung nochmals die Zugabe des Reduktionsmittels. Nachdem der Wasserstoff nunmehr ca. 36 Stunden eingewirkt, wurde die Flüssigkeit abfiltriert, das Filtrat bis auf ca. $^1/_3$ eingedampft, worauf sich nach einiger Zeit eine weiße Kristallmasse ausschied. Diese erwies sich als ein Gemisch. Denn als sie in heißem Alkohol gelöst war, schied sich nur ein geringer Anteil äußerst schwer löslicher Substanz mit hohem Schmelzpunkt aus, während in der Mutterlauge der größere Teil des Produktes von niedrigerem Schmelzpunkt und leichterer Löslichkeit zurückblieb. Die Mutterlauge wurde zur weiteren Bearbeitung bei Seite gestellt, während die schwer lösliche Substanz mit einer größeren Menge Essigäther umkristallisiert wurde und so in der geringen Ausbeute von 10% schöne, weiße, kurze Nadeln ergab, die zwischen 203 und 205° schmolzen.

Die Analyse dieser hochschmelzenden Substanz ergab folgende Werte:

I. 0,1306 g Subst. lieferten 0,3194 g CO_2 u. 0,0633 g H_2O
II. 0,1263 g „ „ 0,3088 g „ „ 0,0624 g „

	Gefunden	
	I.	II.
C:	66,70%	66,68%
H:	5,42%	5,53%.

Das Ergebnis deutet darauf hin, daß an das Molekül des Oxypeucedanins nur ein Wasserstoffatom herangetreten ist.

Berechnet für $C_{13}H_{12}O_4 + H$:

C: 66,92%
H: 5,62%.

Ferner lassen die schwere Löslichkeit dieses Produktes und der hohe Schmelzpunkt den Schluß zu,

daß hier eine Vergrößerung des Moleküls stattgefunden hat. Es wurde deshalb wiederum nach der Siedepunktsbestimmung mit Eisessig als Lösungsmittel eine Ermittelung des Molekulargewichtes vorgenommen.

$$K = 25{,}3.$$

Versuch	Gewicht der Substanz	Gewicht des Lösungsmittels	Siedepunktserhöhung	Gefundenes Molekulargewicht
1	0,3033 g	14,36 g	0,116	460,66
2	0,5458 g	14,36 g	0,206	466,80

Berechnet für die Formel 2 ($C_{13}H_{13}O_4$): 466,2.
Gefunden im Durchschnitt der 2 Bestimmungen: 463,7.

In Bestätigung der ausgesprochenen Vermutung war also ein bimolekulares Reduktionsprodukt des Oxypeucedanins festgestellt, dem folgende Formel zukommt:

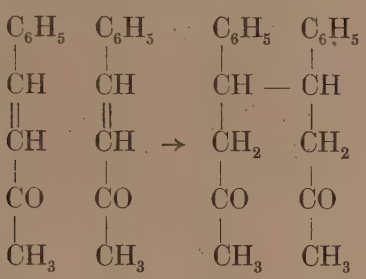
$$C_{13}H_{13}O_4 — C_{13}H_{13}O_4.$$

Der Verlauf dieser Reduktion könnte verglichen werden mit der Überführung eines Ketons in das entsprechende Pinakon. Aber ein derartiger Vorgang ist hier kaum anzunehmen, weil erstens eine Ketongruppe im Oxypeucedanin bisher nicht nachzuweisen war, und weil zweitens gemäß den bisherigen Derivaten des Oxypeucedanins eine Einwirkung des Wasserstoffs auf die doppelte Bindung anzunehmen ist.

Die Erklärung dieser Reaktion wird deshalb in Vorgängen gesehen, die C. Harries[1]) beschreibt:

[1]) Liebigs Annalen **296**, 295 [1897]; Berichte der D. Chem. Ges. **31**, 1806 [1898]; **32**, 1315 und **32**, 1320 [1899] und **32**, 3357 [1900].

Dieser Autor hat — charakteristischer Weise auch mittels Aluminiumamalgam — ungesättigte Ketone reduziert und kam ebenfalls zu bimolekularen Produkten. Bei dem Benzylidenaceton spielt sich z. B. der Vorgang in folgender Weise ab:



Auch in diesem von Harries angeführten Falle ist die Anlagerung von Wasserstoff zurückzuführen auf die Wirkung der CO-Gruppe, die, wie aus den zusammenfassenden Mitteilungen von J. Thiele[1]) ersichtlich ist, in Nachbarstellung zur doppelten Bindung die Addition von H, H_2O und H. Halogen außerordentlich begünstigt. Eine solche Ketogruppe konnte — wie schon oben erwähnt — im Oxypeucedanin bisher nicht festgestellt werden, wohl aber wird in diesem Stoff nach späteren Ausführungen eine Laktongruppe angenommen. Und der CO-Rest der COOH-Gruppe ist auch als Karbonyl aufzufassen und wirkt — wie Thiele[2]) später ausführt — ebenfalls in einem die Reduktion begünstigenden Sinne auf die benachbarte doppelte Bindung.

Ob also das in dem Oxypeucedanin vorhandene Karbonyl eine Ketogruppe darstellt oder einem Lakton

---

[1]) Liebigs Annalen **306**, 87 [1908].

[2]) Liebigs Annalen **306**, 101 [1908].

entspricht, in jedem Falle scheint es nach dieser Reaktion in Nachbarstellung zu der durch das HCl-Additionsprodukt angedeuteten doppelten Bindung zu stehen. Auf diese Weise würden sich in ihrer Entstehung die bisher gefundenen Derivate des Oxypeucedanins leicht erklären lassen: Die Halogenverbindungen, das Hydratations- bezw. Isomerie-Produkt und endlich das vorliegende Reduktionsderivat.

Die Mutterlauge des bimolekularen Produktes ergab, wie oben erwähnt, einen niedriger schmelzenden Körper. Ob dieser ein zweites Reduktionsderivat darstellt oder nur ein Gemisch von unangegriffenem Oxypeucedanin mit dem bimolekularen Körper, soll später untersucht werden.

Behandlung des Oxypeucedanins mit Alkali.

Bei der Behandlung mit Alkali zeigt Oxypeucedanin ein eigentümliches Verhalten: Es besitzt zunächst, in wässerigem Alkohol gelöst, vollkommen neutrale Reaktion. Gibt man zu der völlig farblosen Lösung einen Tropfen Natron- oder Kalilauge, so färbt sich die Flüssigkeit sofort charakteristisch gelb. Wird nunmehr Lauge im Überschuß hinzugegeben, so findet in der stark gefärbten Lösung auch bei Zusatz von viel Wasser keine Ausscheidung mehr statt. Es hat sich also die Bildung eines Salzes vollzogen, das auch in stark gewässertem Alkohol gelöst bleibt. Versetzt man nunmehr die Lösung mit überschüssiger Mineralsäure oder sättigt sie besser mit CO_2, so scheidet sich unverändertes Oxypeucedanin wieder ab. Demnach wandelt sich das neutrale, farblose Oxypeucedanin durch überschüssiges Alkali in alko-

holisch-wässeriger Lösung zu einer Säure um, die schwächer als Kohlensäure ist und deren Salzlösungen gelb gefärbt sind.

Völlig andere Wirkung zeigt die Behandlung mit wässeriger Lauge. Kocht man nämlich Oxypeucedanin mit 10%iger Natron- oder Kalilauge, so löst sich allmählich der größere Teil der Substanz unter Zersetzung des Restes auf. Die abfiltrierte, tiefbraune Lösung trübt sich nach Sättigung mit CO_2 und ergibt am nächsten Tage in reichlicher Menge gut ausgebildete, fast weiße Nadeln. Diese stellen ein Gemisch dar. Durch fraktionierte Kristallisation gelang es, aus diesem Gemisch feine, gelbliche Kristalle vom Schmelzpunkt 134—135° abzuscheiden, die sich hierdurch wie durch die Verbrennung identisch erwiesen mit dem Hydratationsprodukt des Oxypeucedanin:

0,1201 g Substanz gaben 0,2760 g CO_2 u. 0,0576 g H_2O

Berechnet für $C_{13}H_{14}O_5$:	Gefunden
C: 62,37 %	62,68 %
H: 5,64 %	5,37 %.

Demnach führt Kochen mit wässerigem Alkali neben noch unbekannten Reaktionen gleich verdünnter Säure eine Hydratation des Oxypeucedanins herbei.

Nunmehr erfolgte der Versuch, durch Titration mit Normallauge eine quantitative Bestimmung der hier in Erscheinung tretenden sauren Gruppen vorzunehmen. Zunächst wurde zur direkten Titration das Oxypeucedanin in völlig neutralem Alkohol aufgelöst, und nach Zusatz von Phenolphtaleïn eine geringe Menge $\frac{N}{2}$ Na OH zugesetzt. Die Rötung blieb bestehen, eine

Salzbildung erfolgte also zunächst nicht. Dieselbe trat erst ein, als die Lösung schwach erhitzt und sodann in eine Kältemischung von etwa —10° gebracht wurde. Ganz allmählich entfärbte sich so die Lösung. Und nunmehr konnte die direkte Titration zu Ende geführt werden, indem durch weiteren Zusatz von NaOH zunächst immer eine Rötung herbeigeführt wurde, die bald in der Kälte wieder verschwand. Auf diese Weise wurde ein mit dem unten theoretisch berechneten Wert genügend übereinstimmendes Resultat erzielt:

0,1525 g Oxypeucedanin, in 30 ccm neutralem Alkohol aufgelöst und mit Phenolphtaleïn versetzt, brauchten, auf diese Weise behandelt, 1,45 ccm $\frac{N}{2}$ KOH bis zu der auch in der Kälte bestehenden Rötung.

Berechnet für 1 durch Metall ersetzbares H im Molekül $C_{13}H_{12}O_4$: 1,32 ccm $\frac{N}{2}$ KOH.

Gefunden: 1,45 ccm $\frac{N}{2}$ KOH.

Wie diese Salzbildung sich nur in der Kälte vollzogen hatte, so trat umgekehrt die rückläufige Reaktion, also die Spaltung des gebildeten Salzes ein, sobald die Lösung aus der Kältemischung genommen und somit höherer Temperatur ausgesetzt wurde. Sofort begann dann eine immer stärker werdende Rötung, also das Freiwerden von Alkali. Die Salze des Oxypeucedanins sind demnach in neutraler und selbst schwach alkalischer Lösung nicht beständig und zerfallen bereits bei Zimmertemperatur in ihre Komponenten.

Schließlich wurde noch die Titration nach der Restmethode ausgeführt:

I. 0,1087 g Oxypeucedanin wurden in 30 ccm 98 %igem neutralem Alkohol aufgelöst und 1 Stunde auf dem Wasserbade mit einem Überschuß von Alkali, mit 3,85 ccm $\frac{N}{2}$ KOH erhitzt. Nach Zusatz von Phenolphtaleïn waren 2,97 ccm $\frac{N}{2}$ SO_4H_2 zum Verschwinden der roten Farbe erforderlich.

II. In der selben Weise wurden 0,2025 g Oxypeucedanin mit 20 ccm $\frac{N}{10}$ KOH behandelt. Zum Zurücktitrieren waren erforderlich 12,12 ccm SO_4H_2.

I. Berechnet für 1 durch Metall ersetzbares H im Molekül $C_{13}H_{12}O_4$: 0,94 ccm $\frac{N}{2}$ KOH.

Gefunden: 0,88 ccm $\frac{N}{2}$ KOH.

II. Berechnet für 1 durch Metall ersetzbares H im Molekül $C_{13}H_{12}O_4$: 8,73 ccm $\frac{N}{10}$ KOH.

Gefunden: 7,88 ccm $\frac{N}{10}$ KOH.

Diese beiden Titrationen zeigen ein hinter dem berechneten Wert zurückbleibendes Resultat, eine Erscheinung, die oft bei solchen Stoffen beobachtet ist, die, ohne Säuren im engeren Sinne zu sein, doch sauren Charakter zeigen.

Am wichtigsten erschien bei dieser indirekten Titration die Beobachtung, daß die hier entstandenen, zunächst neutralen Salzlösungen, die bei Gegenwart von Phenolphtaleïn gerade farblos geworden, ihre ur-

sprüngliche Neutralität nicht lange bewahrten, sich vielmehr schnell beim Erhitzen, allmählich bei Zimmertemperatur wieder stark röteten und mit immer weiteren Mengen $\frac{N}{10}$ SO_4H_2 zurücktitriert werden konnten. Bei dem letztgenannten Versuch wurde dieses Zurücktitrieren quantitativ durchgeführt:

0,2025 g Oxypeucedanin hatten zur Salzbildung verbraucht 7,88 ccm $\frac{N}{10}$ KOH. Nach einem Tage konnten etwa 1,4 ccm $\frac{N}{10}$ SO_4H_2 zur Absättigung des wieder freigewordenen Alkali zugesetzt werden, nach 2 Tagen ungefähr 1 ccm und so fort in immer kleineren Mengen, bis nach etwa 10 Tagen bleibende Neutralität eintrat, als nur noch 2,54 ccm $\frac{N}{10}$ KOH gebunden waren. Entsprechend hatte sich in der Lösung neben dem Alkali auch der weitaus größere Teil des freigewordenen Oxypeucedanins ausgeschieden und konnte durch seinen Schmelzpunkt identifiziert werden.

Diese indirekten Titrationen bestätigen also in noch eindringlicherer Weise den leichten Zerfall der Oxypeucedanin-Salze in freies Oxypeucedanin und Alkali.

Der schwach saure Charakter der dem Oxypeucedanin nahestehenden Stoffe, des Ostruthins und des Oreoselons, wird zurückgeführt auf eine phenolartige Hydroxylgruppe, die bei den letztgenannten Stoffen auch tatsächlich durch Acetylprodukte etc. nachgewiesen wurde. Entsprechende Versuche schlugen bei dem Oxypeucedanin fehl, so dass hier die Annahme einer solchen OH-Gruppe vorläufig fortfallen muß.

Dagegen findet das vorstehend geschilderte Verhalten des Oxypeucedanins gegen Alkali eine zufriedenstellende Deutung durch die Annahme, daß hier ein Lakton vorliegt. Nach dieser Annahme könnte eine Erklärung der Vorgänge dahin stattfinden, daß Oxypeucedanin als neutrales Lakton erst durch Alkali zu einer Säure aufgespalten wird, die derart unbeständige Salze bildet, daß diese bei längerem Stehen in neutraler oder schwach alkalischer Lösung sich schnell beim Erwärmen, langsam bei Zimmertemperatur wieder zurückwandeln in das Lakton und freies Alkali.

Es sei darauf hingewiesen, daß Laktone mit ähnlichen Eigenschaften schon beschrieben sind. So berichtete J. Herzig und H. Meyer[1]) über Laktonäther, die, in alkalischer Lösung zu Salzen umgewandelt, beim Einleiten von Kohlensäure unter Abscheidung von freiem Alkali wieder Laktonisierung zeigen. — Ferner beschrieben Haller und Guyot[2]) Derivate des Phtalids, deren Salze derart unbeständig sind, daß sie bei längerem Stehen in alkalischer Lösung sich langsam, rasch beim Kochen in die entsprechenden Laktone unter Abscheidung von freiem Alkali zurück verwandeln.

Endlich hat J. Herzog[3]) ein gleiches Verhalten festgestellt bei dem Pimpinellin, einem Stoff, der daraufhin als ein Lakton angesehen wurde. Die diesbezügliche Übereinstimmung zwischen Pimpinellin und Oxypeucedanin erscheint um so bemerkenswerter, als der erstere Stoff in der Wurzel von Pimpinella Saxifraga L., also ebenfalls einer Umbellifere, enthalten

[1]) Monatshefte für Chemie **17**, 431, [1896].
[2]) Comptes rendus, **116**, 481, [1893].
[3]) Archiv der Pharmazie, **246**, 408, [1908].

ist. Die Annahme, daß gerade in den Inhaltsstoffen der Umbelliferen eine größere Anzahl solcher charakteristischer Stoffe mit schwachem Säurecharakter vorkommt, ist um so begründeter, als, wie später ausgeführt wird, auch zwei weitere Stoffe der Meisterwurz ein gleiches Verhalten gegen Alkali zeigen.

Versuche zum Abbau des Oxypeucedanins.

Da Ostruthin bei der Behandlung mit Salpetersäure Styphninsäure ergeben hat, wurde ein entsprechender Versuch mit Oxypeucedanin vorgenommen. Aber dieser Stoff wurde durch siedende Salpetersäure direkt in Oxalsäure übergeführt.

Ferner wurde eine Probe des Oxypeucedanins in Natronlauge gelöst, und eine Oxydation mittels Wasserstoffsuperoxyd versucht. Das Reaktionsprodukt bildete eine schmierige Masse, die charakteristisch nach Baldriansäure roch. Dieses Resultat könnte eventuell für das Vorliegen einer längeren Seitenkette im Komplex des Oxypeucedanin-Moleküls sprechen.

Bei diesen vorläufigen Versuchen trat noch der beste Erfolg ein durch Behandlung des Oxypeucedanins mit Ätzkalk beim Glühen: Zu diesem Zweck wurde das Ausgangsmaterial mit einem Überschuß von CaO fein zerrieben und in einem Fraktionierkölbchen über dem Drahtnetz erhitzt. In minimaler Menge ging eine Flüssigkeit über, die den deutlichen Geruch nach Apfelsinenschalenöl besaß. Die Menge des Destillates war so gering, daß die überdestillierten Tröpfchen nur mittels eines Filtrierpapieres dem Rohr des Fraktionierkolbens entnommen werden konnten. Die Gewinnung einer zur genaueren Untersuchung hinreichenden Menge war daher auch bei Verarbeitung größerer Quantitäten

Oxypeucedanin nicht zu erhoffen. Es läßt sich deshalb bisher nur sagen, daß diese Gewinnung eines Limonen-artigen Produktes in Verbindung mit den typischen Derivaten des Oxypeucedanins (dem Halogenwasserstoff-, Hydratations-, Isomerie-Produkt) eine Reihe von Eigenschaften darstellt, die den Terpenen eigen ist.

Eine ausführliche Untersuchung der drei weiteren, im Imperatoriarhizom vorhandenen Stoffe konnte im Rahmen dieser Arbeit nicht mehr erfolgen. Doch wurde zunächst für das Ostruthin die eine der beiden früher aufgestellten Formeln durch eine Reihe von Versuchen bestätigt. Ferner konnten die wichtigsten Eigenschaften der beiden neu entdeckten Stoffe festgestellt werden, so daß auch diese Körper nunmehr als wohl charakterisiert gelten können.

II. Ostruthin.

Das Ostruthin ist — wie bereits erwähnt — eingehend untersucht worden von Gorup-Besanez[1]) und A. Jassoy[2]). Gorup-Besanez hat folgende Werte als Durchschnitt seiner Analysen gefunden:

C: 77,42 %
H: 7,83 %.

Als einfachsten Ausdruck dieses Resultates nimmt Gorup-Besanez die Formel an $C_{14}H_{17}O_2$.

Dagegen erhielt A. Jassoy im Mittel folgende Werte:

C: 76,01 %
H: 7,25 %.

---

[1]) Berichte d. D. Chem. Ges. 7, 564 [1874]; Liebigs Annalen **183**, 321 [1876].

[2]) Archiv der Pharmazie 228, 544 [1890].

Dieser Autor stellt daraufhin die Formel auf $C_{18}H_{20}O_3$.

Meine Analyse ergab zunächst das von A. Jassoy gefundene Resultat:

0,1156 g Substanz lieferten 0,3225 g CO_2 u. 0,0767 g H_2O

	Berechnet für $C_{18}H_{20}O_3$	Gefunden
C:	76,00 %	76,09 %
H:	7,11 %	7,42 %

Titration des Ostruthins.

Zur Feststellung der Acidität hat A. Jassoy das in Alkohol gelöste Ostruthin mit einem Überschuss von $\frac{N}{10}$ Alkali erwärmt und sodann die Lösung mit $\frac{N}{10}$ Säure zurücktitriert. J. erhielt dabei Werte, die mit dem theoretisch berechneten nicht genau übereinstimmten:

0,4447 g Ostruthin erforderten nach dieser Methode zur Sättigung: 14,9 ccm $\frac{N}{10}$ KOH.

Theoretisch wären nötig gewesen: 15,6 ccm $\frac{N}{10}$ KOH.

Ich titrierte das Ostruthin direkt, indem ich es in Alkohol löste und nach Zusatz von Phenolphtaleïn bis zur Rötung mit $\frac{N}{2}$ Alkali versetzte. Es wurden so vollständig zutreffende Werte auf Jassoys Formel $C_{18}H_{20}O_3$ erhalten:

I. 0,1612 g Ostruthin brauchten zur Sättigung: 1,135 ccm $\frac{N}{2}$ KOH.

Berechnet für $C_{18}H_{20}O_3$: 1,135 ccm $\frac{N}{2}$ KOH.

II. 0,2747 g Ostruthin brauchten zur Sättigung:

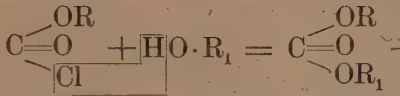
1,89 ccm $\frac{N}{2}$ KOH.

Berechnet für $C_{18}H_{20}O_3$: 1,93 ccm $\frac{N}{2}$ KOH.

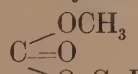
Diese neutralen Salzlösungen des Ostruthins wurden zur Darstellung des folgenden Derivates verwendet.

Ostruthin-Kohlensäuremethylester.

Bekanntlich wirken Chlorkohlensäureester auf hydroxylhaltige Substanzen unter Bildung von gemischten Kohlensäureestern nach folgender Formel:



Zur Darstellung eines solchen Esters gab ich zu den oben beschriebenen, sorgfältig gekühlten Ostruthinsalzlösungen die doppelte Menge des theoretisch berechneten, ebenso stark gekühlten Chlorkohlensäuremethylesters. Nach viertelstündigem kräftigen Schütteln wurde Wasser hinzugegeben, worauf ölige Tropfen fielen, die sich nach Reiben mit einem Glasstabe in eine kristallinische Masse umwandelten. Diese Kristallmasse wurde aus verdünntem Alkohol umkristallisiert und ergab weiße, glänzende Blättchen vom Schmelzpunkt 64—65°. Die Analyse dieser Substanz entsprach einem Ester der Jassoy'schen Formel:



0,1154 g Substanz gaben 0,2975 g CO_2 u. 0,0697 g H_2O

Berechnet für $C_{20}H_{22}O_5$:	Gefunden
C: 70,14 %	70,31 %
H: 6,49 %	6,76 %

Diese Werte sind noch nicht entscheidend, sie entsprechen fast ebensogut einem Ester der von Gorup-Besanez aufgestellten Formel. Ein deutliches Bild gab erst die Methoxylbestimmung des Kohlensäureesters:

0,1469 g Ostruthinkohlensäuremethylester lieferten 0,0940 g AgJ.

Gefunden: 8,46 % OCH_3.

Berechnet für den Ester nach Jassoy's Formel: 9,07 % OCH_3.

Berechnet für den Ester nach Besanez' Formel $C_{16}H_{19}O_4$: 11,28 % OCH_3.

Vorliegende Untersuchung bestätigte daher die von A. Jassoy für das Ostruthin aufgestellte Formel $C_{18}H_{20}O_3$.

III. Osthol.

Die Gewinnung des Osthols ist im Pharmakognostischen Teil beschrieben. Der Stoff bildet weiße, lange, dem Phtalsäureanhydrid ähnliche Kristalle, die wieder stickstofffrei sind, leicht löslich in heißem Alkohol und in siedendem Petroleumäther. Der Körper schmilzt zwischen 83 und 84°.

I. 0,1444 g Substanz gaben 0,3872 g CO_2 u. 0,0832 g H_2O
II. 0,1460 g „ „ 0,3949 g „ „ 0,0875 g „

Gefunden:

	I.	II.
C:	73,30 %	73,77 %
H:	6,45 %	6,70 %.

Das entspricht der Formel $C_{15}H_{16}O_3$.

Berechnet:

C: 73,73 %
H: 6,60 %.

Der Stoff unterscheidet sich, wie erwähnt, von den 3 anderen Bestandteilen der Meisterwurz durch den Besitz von Methoxyl.

0,1618 g Substanz lieferten nach Zeisel's Methode 0,1497 g AgJ.

Berechnet für 1. OCH_3 im Molekül $C_{15}H_{16}O_3$:
12,71% OCH_3.

Gefunden: 12,23% OCH_3.

Daher ist die Formel aufzulösen in:
$C_{14}H_{13}O_2 \cdot OCH_3$.

Behandlung des Osthols mit HCl.

Da die bisher behandelten Stoffe gegenüber der Behandlung durch HCl ein charakteristisches Verhalten gezeigt, wurde auch hier die Einwirkung von Salzsäure versucht. Ich löste daher das Osthol in Alkohol auf, sättigte die gekühlte Lösung mit gasförmiger HCl und fügte etwa die fünffache Menge an Wasser hinzu, worauf sich bald ein Kristallbrei ausschied, der aus verdünntem Alkohol umkristallisiert wurde. Es resultierten so feine, weiße Nadeln vom Schmelzpunkt 99,5—100°, die chlorhaltig waren und in ihrer Zusammensetzung der Formel $C_{15}H_{16}O_3 \cdot HCl$ entsprachen.

I. 0,1284 g Subst. lieferten 0,3014 g CO_2 u. 0,0672 g H_2O
II. 0,0814 g „ „ 0,0404 g AgCl.

Berechnet für $C_{15}H_{17}O_3Cl$:	Gefunden I.	II.
C: 64,15%	64,02%	—
H: 6,10%	5,86%	—
Cl: 12,63%	—	12,30%

Damit ist die Tatsache festgestellt, daß neben den vorher behandelten zwei Stoffen, dem Oxypeucedanin und dem Ostruthin, auch dieser dritte Bestandteil der Meisterwurz, das Osthol, mit HCl ein Additionsprodukt bildet. Die Inhaltsstoffe derselben Droge zeigen also neben maßgebenden Abweichungen zugleich eine charakteristische Übereinstimmung, die auch aus der folgenden Tatsache hervorgeht.

Behandlung des Osthols mit Alkali.

Das Osthol zeigt, in wässerigem Alkohol gelöst, neutrale Reaktion. Sobald aber Natron- oder Kalilauge im Überschuß zugegeben wird, entsteht eine gelbe Lösung, aus der das Osthol nicht mehr durch Zusatz von Wasser, wohl aber durch Übersättigen mit Säuren (auch CO_2) ausgeschieden werden kann. Also auch hier wie bei dem Oxypeucedanin wird eine Salzbildung und damit der Übergang des Osthols in eine Säure beobachtet, die schwächer als Kohlensäure ist.

Ganz entsprechend verläuft die Titration nach der Restmethode:

I. 0,1818 g Substanz, in 20 ccm neutralem Alkohol aufgelöst, brauchten, mit 25,90 ccm $\frac{N}{10}$ KOH 5 Minuten auf dem Wasserbade erhitzt, bei Gegenwart von Phenolphtaleïn zunächst 18,77 ccm $\frac{N}{10}$ SO_4H_2 zum Neutralisieren.

II. 0,1832 g Substanz in derselben Weise mit 25,14 ccm $\frac{N}{10}$ KOH behandelt, brauchten zunächst 17,53 ccm $\frac{N}{10}$ SO_4H_2 zum Neutralisieren.

I. Berechnet für 1 durch Metall ersetzbares H im Molekül $C_{15}H_{16}O_3$: 7,45 ccm $\frac{N}{10}$ KOH.

Gefunden: 7,12 ccm $\frac{N}{10}$ KOH.

II. Berechnet für 1 durch Metall ersetzbares H im Molekül $C_{15}H_{16}O_3$: 7,51 ccm $\frac{N}{10}$ KOH.

Gefunden: 7,61 ccm $\frac{N}{10}$ KOH.

Diese Zahlen sprechen mit annähernder Genauigkeit für 1 saure Gruppe im Molekül $C_{15}H_{16}O_3$. Doch blieb wiederum, wie beim Oxypeucedanin, die neutrale, bezw. schwach saure Reaktion nicht lange bestehen. Bald röteten sich beide Flüssigkeiten und konnten wiederholt mit neuen Mengen Säure zurücktitriert werden, so daß im ersten Falle nur 1,75 ccm $\frac{N}{10}$ KOH, im zweiten Falle 1,65 ccm $\frac{N}{10}$ KOH gebunden blieben. Zugleich hatte sich fast vollständig das Osthol wieder abgeschieden und konnte durch seinen Schmelzpunkt identifiziert werden. — Demnach muß auch das Osthol als ein Lakton angesehen werden; es verwandelt sich durch überschüssiges Alkali in ein Salz, dessen neutrale oder schwach alkalische Lösung bereits bei längerem Stehen einen Zerfall zeigt in freies Alkali und das ursprüngliche Lakton.

IV. Ostruthol.

Das Ostruthol war, wie geschildert, in den Mutterlaugen des Oxypeucedanins aufgefunden und unterscheidet sich dadurch von seinen 3 Begleitkörpern

daß es HCl nicht anlagert. Es bildet feine, weiße, seidenglänzende Nadeln vom Schmelzpunkt 134—134,5°, die schwer löslich sind in siedendem Äther und Wasser, viel leichter löslich in heißem Benzol, Toluol, Alkohol.

I. 0,1256 g Substanz gaben 0,2997 g CO_2 u. 0,0630 g H_2O
II. 0,1270 g „ „ 0,3042 g „ „ 0,0646 g „

Gefunden:

	I.	II.
C:	65,08%	65,35%
H:	5,61%	5,69%.

Das entspricht der Formel C_3H_3O.

Berechnet:
C: 65,43%
H: 5,49%.

Molekulargewichtsbestimmung des Ostruthols.

Zur Ermittelung des Molekulargewichtes wurde wiederum eine Bestimmung der Siedepunktserhöhung im Beckmannschen Apparat mit Benzol als Lösungsmittel vorgenommen.

K = 26,1.

Versuch	Gewicht der Substanz	Gewicht des Lösungsmittels	Siedepunktserhöhung	Gefundenes Molekulargewicht
1	0,2538 g	15,93 g	0,090	462,0
2	0,4776 g	15,93 g	0,168	465,8
3	0,7127 g	15,93 g	0,234	499,0

Berechnet für die Formel $8(C_3H_3O)$: 440,2.
Gefunden im Durchschnitt der 3 Bestimmungen: 475,6.

Da dieses Molekulargewicht gegenüber den für die anderen Inhaltsstoffe der Meisterwurz gefundenen

sehr hoch erschien, konnte eine durch das Benzol herbeigeführte Assoziation eventuell angenommen werden. Deshalb erfolgte eine nochmalige Bestimmung mit Methylalkohol (Kahlbaum) als Lösungsmittel.

$$K = 8{,}8.$$

Versuch	Gewicht der Substanz	Gewicht des Lösungsmittels	Siedepunktserhöhung	Gefundenes Molekulargewicht
1	0,2118 g	17,06 g	0,025	437,01
2	0,3903 g	17,06 g	0,046	437,66
3	0,6098 g	17,06 g	0,071	443,00

Gefunden im Durchschnitt der 3 Bestimmungen: 439,0.

Demnach muß für das Ostruthol die Formel angenommen werden: $C_{24}H_{24}O_8$.

Behandlung des Ostruthols mit Alkali.

Dasselbe Verhalten wie das Oxypeucedanin und Osthol zeigte auch das Ostruthol bei der Behandlung mit Kali- oder Natronlauge. In wässerigem Alkohol aufgelöst ergab es neutrale Reaktion, mit Alkali im Überschuß versetzt eine gelblich gefärbte Salzlösung, aus der durch Säuren, auch CO_2, das Ostruthol wieder abgeschieden werden konnte.

Ähnliche Verhältnisse zeigten sich bei der Titration nach der Restmethode:

I. 0,1682 g Substanz in 20 ccm neutralem Alkohol aufgelöst, brauchten, mit 24,9 ccm $\frac{N}{10}$ KOH 5 Minuten auf dem Wasserbade erhitzt, bei Gegenwart von Phenolphtaleïn zunächst 18,25 ccm $\frac{N}{10}$ SO_4H_2 zum Neutralisieren.

II. 0,1702 g Substanz, in derselben Weise mit 24,9 ccm $\frac{N}{10}$ KOH behandelt, brauchten zunächst 18,02 $\frac{N}{10}$ SO_4H_2 zum Neutralisieren.

I. Berechnet für 2 durch Metall ersetzbare H im Molekül $C_{24}H_{24}O_8$: 7,64 ccm $\frac{N}{10}$ KOH.

Gefunden: 6,65 ccm $\frac{N}{10}$ KOH.

II. Berechnet für 2 durch Metall ersetzbare H im Molekül $C_{24}H_{24}O_8$: 7,78 ccm $\frac{N}{10}$ KOH.

Gefunden: 6,88 ccm $\frac{N}{10}$ KOH.

Dieses Resultat zeigt einen nicht unbeträchtlichen Unterschied zwischen den gefundenen und den berechneten Werten. Wahrscheinlich ist diese Differenz zurückzuführen auf den labilen Zustand der vorliegenden Salze. Dafür spricht auch die Tatsache, daß die Flüssigkeiten sich bald wieder rot färbten und weiter zurücktitriert werden konnten, so daß bei dem ersten Versuch 3,81 ccm $\frac{N}{10}$ KOH, bei dem zweiten Versuch 4,11 ccm $\frac{N}{10}$ KOH gebunden blieben. Zugleich hatte sich der größere Teil des Ostruthols wieder abgeschieden.

Wie also 3 von den 4 Inhaltsstoffen der Meisterwurz (das Oxypeucedanin, Ostruthin, Osthol) mit HCl Additionsprodukte ergeben, so zeigen 3 andere Bestandteile, das Oxypeucedanin, Osthol, Ostruthol ausgesprochenen Laktoncharakter.

Folgender Umstand muß noch hervorgehoben werden: Alle vier Inhaltsstoffe der Meisterwurz werden durch Laugen gelöst, aus diesen Lösungen durch CO_2 wieder abgeschieden. Aber das Ostruthin ist der einzige Stoff, der bei diesem Versuch sofort ausfällt, d. h., sobald das Alkalihydroxyd in Karbonat übergeführt ist. Dieselbe Ausnahmestellung zeigt Ostruthin dadurch, daß es sich direkt ohne Komplikationen titrieren läßt und einen gemischten Kohlensäureester gibt. Deshalb muß der saure Charakter des Ostruthins tatsächlich auf eine phenolartige Hydroxylgruppe zurückgeführt werden.

Die 3 anderen Stoffe dagegen, das Oxypeucedanin, Osthol, Ostruthol fallen aus der Alkalihydroxydlösung durch CO_2 erst allmählich, meist erst nach einem Tage. Auch dieser Umstand spricht für den Laktoncharakter, d. h. für eine langsame Laktonisierung der aufgespaltenen Säuren in der Lösung von kohlensaurem Alkali.

Ergebnisse der Arbeit.

Vorliegende Arbeit zerfällt in 2 Abteilungen:

A. Den Pharmakognostischen Teil, der die Feststellung der in der Meisterwurz vorhandenen kristallisierten Bestandteile enthält. Außerdem sind zum Vergleiche die Inhaltsstoffe der Rhizoma Peucedani herangezogen.

B. Den Chemischen Teil, der die stofflichen Eigenschaften der im Imperatoriarhizom vorhandenen Körper behandelt.

A. Pharmakognostischer Teil.

a) In der Rhizoma Imperatoriae sind bisher gefunden:

1. Ostruthin.
2. Oxypeucedanin (nur einmal und in sehr geringer Menge erhalten).

b) In der Rhizoma Peucedani sind festgesellt:

1. Peucedanin.
2. Oxypeucedanin.

Das Oxypeucedanin, wurde vorzugsweise in alten Rhizomen gefunden; daher und wegen des größeren Sauerstoffgehaltes wurde angenommen, daß Oxypeucedanin allmählich durch Oxydation aus dem Peucedanin entsteht. Deshalb auch der Name: Oxypeucedanin.

Im Gegensatz zu diesen früheren Untersuchungen erhielt ich die nachstehenden Resultate:

a) Die Rhizoma Imperatoriae enthält folgende 4 wohl charakterisierte Stoffe:

1. Oxypeucedanin	F.P. 142—142,5°	Ausbeute ca.	1,3 %
2. Ostruthin	F.P. 117—119°	„ „	0,5 %
3. Ostruthol	F.P. 134—134,5°	„ „	0,3 %
4. Osthol	F.P. 83—84°	„ „	0,1 %

b) Die Rhizoma Peucedani besitzt folgende Bestandteile.

1. Peucedanin F.P. 109° Ausbeute ca. 2 %
2. Oxypeucedanin F.P. 142—142,5° „ „ 0,3 %

Das aus der Meisterwurz gewonnene Oxypeucedanin wurde mit dem aus der Rhizoma Peucedani erhaltenen durch Schmelzpunkt und Vergleichung der Derivate identifiziert. Damit ist festgestellt, daß die beiden, verwandten Pflanzen entstammenden Drogen neben abweichenden auch einen gemeinsamen Inhaltsstoff besitzen.

Ferner wurde besonders altes Peucedanumrhizom zur Klärung der Frage verarbeitet, ob hier besonders große Mengen Oxypeucedanin, wie behauptet, vorliegen. Tatsächlich resultierte die anderthalbfache Ausbeute. Trotzdem erscheint der Übergang des Peucedanins in Oxypeucedanin durch Oxydation aus den in der Arbeit geschilderten Gründen durch nichts bewiesen und unglaubwürdig.

Die überraschende Feststellung von 4 selbständigen und zusammen in der relativ großen Menge von über 2 % vorhandenen kristallisierten Stoffe legt den Schluß nahe, daß hier medizinisch wirksame Stoffe vorliegen, die früher der Droge den jetzt in Vergessenheit geratenen Ruf verschafften. Es soll deshalb eine klinische Prüfung dieser Substanzen stattfinden.

B. Chemischer Teil.

I. Oxypeucedanin.

1. Nach Analyse und Molekulargewichtsbestimmung lautet die Formel: $C_{13}H_{12}O_4$.

2. Das Oxypeucedanin bildet Additionsprodukte mit HCl, HBr, HJ; die Analysen entsprechen insofern

nicht den berechneten Werten, als sie einen Mindergehalt an Halogen ergeben. Dieses Ergebnis wird zurückgeführt auf leichte Zersetzlichkeit der Verbindungen.

3. Durch Kochen mit 10 %iger SO_4H_2 geht Oxypeucedanin in ein Isomerie-Produkt über, das einen anderen Schmelzpunkt zeigt und nicht mehr Halogenwasserstoff anlagert.

4. Durch Behandlung mit siedender 1 %iger SO_4H_2 oder besser noch mit 1 %iger Oxalsäure wird Oxypeucedanin in ein Hydratationsprodukt ($C_{13}H_{12}O_4$+HOH) umgewandelt.

5. Wird diesem Hydratationsprodukt durch rauchende HCl wieder das angelagerte Wasser entzogen, geht es in das Isomerieprodukt über. Dieser Vorgang erklärt die (in Nr. 3) geschilderte Entstehung des Isomerieproduktes dahin, daß auch Kochen mit 10 %iger SO_4H_2 erst Wasser anlagert, dann aber das H_2O wieder unter Umlagerung abspaltet.

Zum dritten Male erhielt ich das Isomerieprodukt durch Entziehung der Salzsäure im HCl-Additionsprodukt mittels naszierenden Wasserstoffs bei Behandlung mit Zink + Eisessig.

Demnach erfolgt bei der Abspaltung der angelagerten Gruppen HCl und HOH unter dem Einfluß der dazu erforderlichen Säuren (Essigsäure, bezw. Schwefelsäure und Salzsäure) zugleich Umlagerung.

6. Im Oxypeucedanin konnte eine OH-Gruppe auf keine Weise nachgewiesen werden. Eine solche mußte nach der Anlagerung von HOH vorhanden sein und wurde im Hydratationsprodukt auch nachgewiesen.

a) durch ein Acetylderivat,
b) durch ein Phenylurethan.

7. Bei dem Versuch, die im Oxypeucedanin offenbar vorhandene leicht auflösbare Bindung durch naszierenden Wasserstoff (mittels Aluminiumamalgam) abzusättigen, wurde ein Produkt erhalten, das auf die Formel $C_{13}H_{12}O_2$ nur 1 H aufgenommen hat und nach der Molekulargewichtsbestimmung als dimer angesehen werden muß. Demnach entspricht das Produkt der Formel

$$C_{13}H_{13}O_4—C_{13}H_{13}O_4.$$

Dieser, der Pinakonbildung entsprechende Vorgang wird, da eine Ketogruppe nicht nachzuweisen war, in der Arbeit nach anderer Richtung zu deuten gesucht.

8. Das neutrale Oxypeucedanin bildet bei der Behandlung mit überschüssigem Alkali Salze, deren neutrale und auch schwach alkalische Lösungen schnell beim Kochen langsamer bei Zimmertemperatur einen Zerfall zeigten in freies Alkali und unverändertes Oxypeucedanin. Dieses Verhalten findet eine Erklärung durch die Annahme, daß Oxypeucedanin ein Lakton ist.

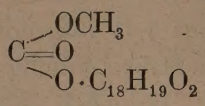
9. Mit Ätzkalk erhitzt, gibt Oxypeucedanin in minimaler Menge ein Destillat, das nach Apfelsinenschalenöl riecht. Die Entstehung dieses Limonenartigen Stoffes in Verbindung mit den typischen Derivaten, dem Isomerie-, Hydratations-, HCl-Produkt bedeuten eine Reihe von Eigenschaften, die den Terpenen zukommt.

II. Ostruthin.

Gorup-Besanez stellte für das Ostruthin die Formel auf $C_{14}H_{17}O_2$, Jassoy die Formel $C_{18}H_{20}O_3$.

Diese letzte Angabe, also die von Jassoy, konnte ich bestätigen,

1. durch eine Analyse des Ostruthins.
2. durch eine Titration mittels $\frac{N}{10}$ Alkali.
3. durch die Darstellung des Methylkohlensäureesters



und eine OCH_3-Bestimmung dieses Esters.

Ebenso wurde die Anlagerung von HCl bestätigt.

III. Osthol.

1. Nach der Analyse lautet die Formel: $C_{15}H_{16}O_3$.

2. Nach Zeisel's Bestimmung weist Osthol in diesem Molekül 1 OCH_3 auf. Demnach ist die Formel aufzulösen in: $C_{14}H_{13}O_2 \cdot OCH_3$.

3. Mit Halogenwasserstoff liefert Osthol als der dritte Inhaltsstoff der Meisterwurz Additionsprodukte. Mit HCl entsteht $C_{15}H_{16}O_3 \cdot HCl$.

4. Durch überschüssiges Alkali wird das neutrale Osthol wie Oxypeucedanin in ein labiles Salz umgewandelt und zeigt daher ebenfalls Lakton-Charakter.

IV. Ostruthol.

1. Nach Analyse und wiederholter Molekulargewichtsbestimmung lautet die Formel: $C_{24}H_{24}O_8$.

2. Mit KOH oder NaOH behandelt, zeigt das Ostruthol wieder die Eigenschaften eines Laktons.

Demnach lagern 3 von den 4 Inhaltsstoffen der Meisterwurz (Oxypeucedanin, Ostruthin, Osthol) Halogenwasserstoff an, während 3 andere Bestandteile (Oxypeucedanin, Osthol, Ostruthol) eine Übereinstimmung durch ihren Lakton-artigen Charakter zeigen.

Lebenslauf.

Ich, Dankert Dankertsen Krohn, evangelischer Konfession, norwegischer Staatsangehörigkeit, bin geboren am 10. Mai 1886 in Porto (Portugal) als ältester Sohn des Großkaufmanns Hans Tornöe Krohn und seiner Ehefrau Ines geb. Lohmann.

Meine Kindheit verbrachte ich in Porto, worauf meine Eltern im Jahre 1896 nach Kristiania (Norwegen) übersiedelten. Hier besuchte ich zuerst die Vestheim'sche Schule, und ging nach bestandenem Mittelschulexamen im Jahre 1902 über zum Aars & Voß'schen Gymnasium, wo ich im Jahre 1905 das Abiturientenexamen (Reallinie) bestand. Die nächsten 4 Jahre brachte ich in Deutschland zu, wo ich an der Kgl. Technischen Hochschule zu Berlin mich dem Studium der Chemie widmete. Nach den ersten 4 Semestern bestand ich dort das Verbandsexamen am 19. Juli 1907, darauf arbeitete ich weitere 4 Semester im Pharmazeutischen Institut der Universität Berlin. Am 23. November 1909 bestand ich in Erlangen an der Friedrich-Alexander-Universität die Promotionsprüfung.

Während meiner Studienzeit habe ich die Vorlesungen folgender Herren Professoren und Dozenten gehört:

H. Erdmann, Grunmach, Haentzschel, Herzfeld, v. Knorre, Kurlbaum, Liebermann,

Miethe, W. Müller, Schuberg, Thoms, J. Traube, Witt.

Vorliegende Arbeit wurde im Pharmazeutischen Institut der Universität Berlin ausgeführt.

Zunächst sei es mir gestattet Herrn Prof. Dr. Thoms für das Interesse und Wohlwollen, das er mir während meiner Studienzeit zuteil werden ließ, herzlichst zu danken.

Herrn Dr. J. Herzog, dem ich die Anregung zu vorstehender Arbeit verdanke, bin ich verpflichtet, für seine liebenswürdige Unterstützung und das große Interesse, welches er mir während der Ausführung hat zuteil werden lassen, meinen tiefgefühltesten Dank auszusprechen.